

СРЕДСТВО ДЛЯ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ЭФФЕКТОВ – УСИЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармакологии и фармакотерапии и может быть использовано для повышения терапевтической активности лекарственных препаратов.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известны средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия лекарственных веществ (см. В.И. Петров, М.Д. Гаевый, П.А. Галенко-Ярошевский, Основы клинической фармакологии и фармакотерапии, М., «Альянс-В» 2002, с. 42-44). Однако сложность подбора компонентов и возможность проявления побочных эффектов ограничивают функциональные возможности данного решения.

Известно также как гомеопатические лекарственные средства приготовленные из исходного растительного сырья (RU 2122858 C1, A 61K 35/78, 1998; RU 2133123 C1, A 61K 35/78, 1999; RU 2177795 C1, A 61K 35/78, 2002), так и лекарственное средство в виде активированной формы сверхмалой дозы вещества, полученной путем последовательного многократного разведения и встряхивания по гомеопатическому методу (RU 2182492 C1, A 61K 39/00, 2002; RU 2191601 C1, A 61K 39/395, 2002; RU 2192882 C1, A 61K 38/22, 2002; RU

- 2 -

2201255 C1, A 61K 39/395, 27.03.2003; RU 2209083 C1, A 61K 39/395, 27.07.2003).

Данные средства в основном предназначены для индивидуализации лечения различных заболеваний, основанной на использовании клинико-феноменологического принципа подобия.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретения направлено на создание эффективного (универсального) средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия различных лекарственных веществ или препаратов.

Решение поставленной задачи обеспечивается применением активированной формы лекарственного вещества в малой или сверхмалой дозе, полученного путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия по гомеопатической технологии в качестве средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия того же лекарственного вещества в терапевтической дозе.

Применение активированной дозы сверхмалого вещества по новому заявленному назначению оказалось возможным благодаря обнаруженному автором ее ранее не известного свойства – обеспечивать при введении в лекарственное вещество, из которого она получена, несуммарное усиление лечебного эффекта последнего, которое не вытекает с очевидностью из известных

решений. При этом сама по себе активированная форма сверхмалой дозы лекарственного вещества может не вызывать значимого лечебного эффекта.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Средство для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия лекарственного вещества получают путем последовательно многократного разведения исходного лекарственного вещества и одновременно подвергая разведения стандартизованному встряхиванию по правилам гомеопатической технологии, до получения малых или сверхмалых доз (не содержащих молекул исходного вещества) (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В. Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (исходного вещества) в 9 объемных частях (для десятичных разведений D) или в 99 объемных частях (для сотенных разведений C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции). Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Полученную активированную форму сверхмалой дозы лекарственного вещества вводят в терапевтическую дозу того же лекарственного вещества преимущественно в объемном соотношении $1:1 \div 1:100$.

Пример 1.

У крыс на модели конфликтной ситуации по Vogel J., 1971, изучена анксиолитическая активность феназепама в трех вариантах: 1) в терапевтической дозе, 2) в активированной форме, 3) сочетанное введение терапевтической дозы феназепама и его же активированной формы. Терапевтическую дозу феназепама (1 мг/кг) вводили внутривенно; активированную форму, содержащую смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200, вводили в объеме 2,5 мл/кг массы тела животного также внутривенно, при сочетанном применении обе формы вводили одновременно в двух разных шприцах. Эффект оценивали через 20 мин после введения препаратов по числу наказуемых взятий воды. Результаты представлены в таблице. Побочные эффекты при совместном введении двух форм феназепама практически не были выражены.

Таблица. Влияние феназепама в терапевтической дозе, в активированной форме в сверхмалой дозах и их комбинаций на число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации у крыс.

Группы животных	Доза	Число наказуемых взятий воды
Контроль		177,75 ± 43,02
Феназепам	1 мг/кг	415,67 ± 113,96 *
Активированная форма в сверхмалой дозе	2,5 мл/кг массы тела	260,67 ± 38,21
Сочетание двух форм	2,5 мл/кг+ 1 мг/кг	1279,33 ± 82,28 **

* - отличие от контроля достоверно, ** - отличие от группы Ф достоверно, $p < 0.05$.

Полученные данные указывают на наличие у феназепама (1 мг/кг) анксиолитической активности. По анксиолитическому действию активированная форма феназепама в сверхмалой дозе отличается от контроля, но это отличие статистически недостоверно. Совместное введение феназепама и его активированной формы в сверхмалой дозе обеспечивает анксиолитический эффект, в 3 раза превышающий эффект феназепама и в 1,9 раза – сумму эффектов обеих форм при раздельном введении. Таким образом, введение активированной формы феназепама в сверхмалой дозе совместно с феназепамом обеспечивает потенцирование специфической фармакологической активности феназепама в терапевтической дозе.

Пример 2.

Бензодиазепины являются эталонными препаратами в лечении тревожных расстройств, однако их применение нередко сопровождается побочными

эффектами, вынуждающими снижать дозы до минимальных эффективных. Исследование влияния активированной формы диазепама в сверхмалой дозе на анксиолитическую активность диазепама в терапевтических дозах проводили у 20 пациентов с генерализованным тревожным синдромом, характеризующимся уровнем тревоги по шкале тревоги Гамильтона не менее 20 баллов. В течение 14 дней пациенты получали таблетки, содержащие активированную форму диазепама в сверхмалой дозе (гомеопатическое разведение C200, эквивалентная концентрация 10^{-400} массовых долей) – по 1 таблетке 4 раза в сутки. Затем, с 15 по 30 день пациентам назначали диазепам перорально по 2 мг 4 раза в сутки (суточная доза – 8 мг), затем в течение 7 дней – активированную форму в сверхмалой дозе 4 табл/сут, затем в течение 14 дней – комбинацию активированной формы (4 таблетки/сут) и диазепама (8 мг/сут) с одновременным приемом таблеток обеих форм препарата. Уровень тревоги по шкале Гамильтона оценивали исходно и после каждого этапа лечения. Результаты представлены в таблице.

Таблица. Влияние активированной формы диазепама в сверхмалой дозе, терапевтической дозе (8 мг/сут) и комбинированном приеме обеих форм на уровень тревоги при генерализованном тревожном расстройстве.

- 7 -

Срок тестирования	Общий уровень тревоги по шкале Гамильтона, баллов (снижение относительно исходного показателя, %)
Исходно	$27,7 \pm 2,6$
После активированной формы диазепама в сверхмалой дозе – 2 нед	$23,5 \pm 3,1$ (15%)
После диазепама 8 мг/сут	$16,2 \pm 2,5$ * (26%)
После активированной формы диазепама в сверхмалой дозе – 1 нед	$20,5 \pm 3,4$
После сочетания обеих форм	$10,3 \pm 1,8$ * (63%)

* - отличие от предыдущего этапа достоверно, $p < 0.05$.

Как показывает динамика уровня тревоги, активированная форма диазепама в сверхмалой дозе не оказывает статистически достоверного анксиолитического действия (п.2, 4 таблицы). Диазепам при назначении в субоптимальной терапевтической дозе не позволяет добиться выраженного снижения уровня тревоги (п.3 таблицы). При сочетанном введении обеих форм достигается лечебный эффект (п.5), не уступающий эффекту большей дозы диазепама (15 мг/сут – по литературным данным), но не сопровождающийся выраженным побочным действием. Назначение активированной формы диазепама в

сверхмалой дозе совместно с диазепамом обеспечивает потенцирование специфической фармакологической активности диазепама.

Пример 3.

На модели адъювантного артрита, вызываемого у крыс однократным субплантарным введением 100 мкл полного адъюванта Фрейнда, оценивали противовоспалительное действие глюкокортикоидного препарата преднизолона в следующих вариантах: а) в терапевтической дозе, б) в активированной (потенцированной) форме (сверхмалая доза), в) при сочетанном введении терапевтической дозы и активированной формы. После введения полного адъюванта Фрейнда животные (по 10 крыс в группе) получали преднизолон в терапевтической дозе, в активированной форме или в их сочетании (контроль – дистиллированная вода) – в течение 14 суток.

Преднизолон в дозе 2 мг/кг (водный раствор) вводили внутрижелудочно; активированную форму преднизолона в сверхмалой дозе – смесь гомеопатических разведений D24+D60 вводили в виде водного раствора в дозе 2,5 мл/кг массы тела животного внутрижелудочно; при сочетанном применении обе формы вводили одновременно, предварительно смешав в соотношении 10:1.

Один раз в 1-2 дня оценивали тяжесть воспалительного поражения каждой конечности (от 0 до 4) и общий индекс тяжести артрита (от 0 до 16). Принимали во внимание нарушение функции, эритему, отек и деформацию конечности. Противовоспалительную активность препаратов оценивали по снижению общего

индекса тяжести артрита на 2-3 сутки и 14 сутки лечения. Результаты представлены в таблице.

Таблица. Противовоспалительная активность преднизолона в терапевтической дозе, в сверхмалой дозе и при их сочетании.

Группа	Индекс тяжести артрита на 2-3 сут, баллов	Индекс тяжести артрита на 14 сут, баллов
Контроль	$3,4 \pm 0,4$	$9,2 \pm 1,1$
Преднизолон 2 мг/кг	$2,1 \pm 0,4$ *	$5,4 \pm 1,7$ *
Активированная форма преднизолона в сверхмалой дозе	$2,9 \pm 0,3$	$8,7 \pm 1,5$
Сочетанное введение	$1,2 \pm 0,3$ *, #	$3,3 \pm 1,2$ *, #

* - отличие от контроля достоверно, # - отличие от группы преднизолона 2 мг/кг достоверно, $p < 0.05$.

Полученные данные показывают, что противовоспалительная активность активированной формы преднизолона в сверхмалой дозе не достигает уровня статистической значимости, при этом активированная форма препарата значительно потенцируют противовоспалительное действие преднизолона в субоптимальной терапевтической дозе как на раннем этапе воспалительной реакции, так и в период «второй волны» иммунного воспаления.

Пример 4.

В клиническое исследование влияния активированной формы противовоспалительного средства гидрокортизона в сверхмалой дозе на терапевтическую активность гидрокортизона в отношении проявлений артрита были включены 20 пациентов с достоверным ревматоидным артритом (олигоартритная форма), нуждающихся в около- или внутрисуставных инъекциях препарата. Все пациенты до включения в исследование нуждались в инъекциях 20-25 мг гидрокортизона 2-3 раза в неделю (по требованию). В течение 8 недель во время инъекции пациенты получали перорально активированную форму гидрокортизона в сверхмалой дозе по 1 таблетке для рассасывания во рту (активированная форма – смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200, эквивалентная концентрация 10^{-24} массовых долей). Влияние активированной формы оценивали по продолжительности периодов, когда пациенты не нуждались в инъекциях гидрокортизона. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица. Влияние активированной формы гидрокортизона на длительность терапевтического эффекта гидрокортизона в терапевтической дозе.

Режим лечения	Длительность эффекта инъекции (интервал между инъекциями в режиме «по требованию»), дней
1. Гидрокортизон 20-25 мг	$2,8 \pm 0,3$
2. Гидрокортизон 20-25 мг + активированная форма гидрокортизона в сверхмалой дозе per os	$6,3 \pm 0,5$ *

* - отличие от собственного контроля достоверно, $p < 0.05$.

Таким образом, активированная форма гидрокортизона в сверхмалой дозе потенцирует противовоспалительное действие гидрокортизона в терапевтической дозе.

Пример 5.

Целью настоящей работы явилось экспериментальное изучение влияния активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе на противоопухолевую и антиметастатическую активность циклофосфана в терапевтической дозе.

Эксперименты проводились на мышах линии C57Bl/6 обоего пола массой 18-25 г. Гематогенно метастазирующие карциному легких Льюис (3LL), рак легкого-67 (РЛ-67) и меланому В-16 (В-16) переливали внутримышечно. Циклофосфан в дозе 125 мг/кг вводили однократно внутривентрально на 11-е (3LL), 12-е (РЛ-67) и 16-е

(В-16) сутки после трансплантации опухолей. Потенцированный по гомеопатической технологии препарат, содержащий смесь гомеопатических разведений циклофосфана C12+C30+C200 (эквивалентная концентрация 10^{-24} , 10^{-60} , 10^{-400} масс.долей соответственно), – активированную форму циклофосфана – животные получали в дозе 0,3 мл на мышь внутривентриально в течение 9-10 суток, начиная через 1 ч после инъекции цитостатика. Части животных экспериментальных групп вместо циклофосфана в терапевтической дозе внутривентриально вводили физиологический раствор. Мыши контрольных групп получали внутривентриально потенцированную воду. Оценку эффективности лечебных воздействий производили на 19-е (3LL), 21-е (РЛ-67) и 27-е (В-16) сутки эксперимента, определяя массу опухоли (по разности между массой здоровой лапы и с опухолью) и подсчитывая торможение ее роста – относительное уменьшение массы опухоли по сравнению с контрольной группой. При оценке интенсивности развития процесса метастазирования определяли среднее количество и площадь метастатических узлов на одну мышь в группе, частоту метастазирования опухоли в процентах (по отношению числа животных с метастазами к их общему количеству в группе).

Курсовое введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе после инъекции физиологического раствора не оказывало противоопухолевого и антиметастатического действия (по сравнению с контролем). Курсовое введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе на фоне химиотерапии 3LL не вызывало достоверных изменений в массе первичного опухолевого узла,

однако значительно повышало антиметастатический эффект циклофосфана в терапевтической дозе, о чем свидетельствовало отсутствие видимых метастазов в легких животных опытной группы. После введения активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе в схему лечения цитостатиком опухоли РЛ-67 количество метастазов и их площадь уменьшились в 3,8 и 12,5 раз соответственно, и лишь у 25 % мышей отмечалось метастатическое поражение легких. В то же время, введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе мышам с РЛ-67 значительно повышало ингибирующее действие цитостатика в отношении первичного опухолевого узла. При сочетании активированной формы и терапевтической дозы циклофосфана проявилось ингибирующее влияние препарата на развитие процесса диссеминации меланомы В-16. Так, включение в схему лечения активированной формы циклофосфана приводило к достоверному снижению этого показателя в группе комбинированной терапии.

Таким образом, на трех экспериментальных моделях опухолевой патологии показана способность активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе потенцировать противоопухолевое и антиметастатическое действие этого цитостатика в терапевтической дозе. Следует отметить, что наблюдаемое повышение противоопухолевого и антиметастатического действия химиотерапии не сопровождалось усилением токсичности.

Пример 6.

Влияние активированной формы широко изучаемого в психофармакологии препарата – этанола на анксиолитический эффект этанола оценивали у крыс в экспериментальной модели конфликтной ситуации по Vogel J., 1971 (столкновения питьевой мотивации и электроболевого раздражения в условиях питьевой депривации). Этанол (10% водный раствор), активированную форму этанола в сверхмалой дозе (гомеопатической разведение C1000, эквивалентная концентрация 10^{-2000} массовых долей) в виде водного раствора или смесь 10% этанола и активированной формы этанола в объемном отношении 10:1 вносили в поилку камеры для исследования наказуемого питьевого поведения. Анксиолитический эффект оценивали по числу наказуемых взятий воды. Результаты представлены в таблице.

Группы животных	Число наказуемых взятий воды
1. Контроль	170,5 ± 38,2
2. Этанол 10%	317,2 ± 41,0 *
3. Активированная форма этанол в сверхмалой дозе	205,3 ± 53,6
4. Этанол 10% + активированная форма	396,7 ± 28,1 *, #

* - отличие от контроля достоверно, ** - отличие от группы 2 достоверно, $p < 0.05$.

Таким образом, активированная форма этанола в сверхмалой дозе не оказывает статистически значимого анксиолитического действия в условиях конфликтной

ситуации, но потенцирует анксиолитический эффект этанола в концентрации 10%.

Пример 7.

Влияние активированной формы морфина в сверхмалой дозе на анальгетический эффект морфина оценивали у крыс в тесте отдергивания конечности в ответ на электроболевое раздражение. В разных экспериментальных группах крысы получали однократную внутривенную инъекцию: а) морфина в терапевтической дозе (5 мг/кг); б) активированной формы морфина в сверхмалой дозе (гомеопатическое разведение C200, эквивалентная концентрация 10^{-400} массовых долей) – в 0,5 мл водного раствора; в) морфина в терапевтической дозе и активированной форме одновременно (в одном шприце, в объемном соотношении 5:1). В качестве контроля служила дистиллированная вода. Регистрировали исходные пороги ноцицептивной реакции и через 30 мин после введения препаратов. Анальгезирующий эффект оценивали по повышению порога ноцицептивной реакции по сравнению с исходной. Результаты представлены в таблице.

- 16 -

Группа животных	Пороги ноцицептивной реакции, вольт	
	До введения	После введения
1. Контроль	$30,7 \pm 2,5$	$31,0 \pm 3,0$
2. Активированная форма морфина в сверхмалой дозе	$31,2 \pm 2,1$	$27,9 \pm 2,9$
3. Морфин 5 мг/кг	$29,7 \pm 2,6$	$38,2 \pm 2,8$ *
4. Сочетанное введение морфин 5 мг/кг + активированная форма в сверхмалой дозе	$31,7 \pm 2,8$	$44,5 \pm 2,1$ *, #

* - отличие от исходного значения достоверно, # - отличие от группы 3 достоверно, $p < 0.05$.

Таким образом, активированная форма морфина в сверхмалой дозе при однократном введении не оказывает статистически значимого анальгезирующего действия, но потенцирует обезболивающий эффект однократного введения морфина в дозе 5 мг/кг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применение активированной формы лекарственного вещества в малой или сверхмалой дозе в качестве средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия того же лекарственного вещества в терапевтической дозе.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2004/000374

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <div style="text-align: right; margin-right: 100px;">A61K 45/00, A61J 3/00</div> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>				
B. FIELDS SEARCHED <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <div style="text-align: right; margin-right: 100px;">A61K 45/00, A61J 3/00</div> </p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	RU 2104032 C1 (OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOST'JU "SNEZHNY BARS") 10.02.1998	1		
A	US 5846514 A (ISOTECHNIKA INC) 08.12.1998	1		
A	WO 09422846 A (PFIZER et al) 13.10.1994	1		
A	M. D. GAEVY et al. Osnovy klinicheskoi farmakologii I farmakoterapii. Moscow, Aliyans-B, pages 42-44	1		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">15 January 2005 (15.01.2005)</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10 February 2005 (10.02.2005)</div>		
Name and mailing address of the ISA/		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 2004/000374

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 45/00, A61J 3/00

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K 45/00, A61J 3/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2104032 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "СНЕЖНЫЙ БАРС") 10.02.1998	1
A	US 5846514 A (ISOTECHNIKA INC) 08.12.1998	1
A	WO 09422846 A (PFIZER et al) 13.10.1994	1
A	М.Д. ГАЕВЫЙ и др. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии. Москва, Альянс-В, 2002, с. 42-44	1

☒ последующие документы указаны в продолжении графы С.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

A документ, определяющий общий уровень техники

E более ранний документ или патент, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

U документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

T более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 15 января 2005 (15.01.2005)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 10 февраля 2005 (10.02.2005)

Наименование и адрес Международного поискового органа
Федеральный институт промышленной собственности

РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30.1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

О. Глущенкова

Телефон № 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(январь 2004)